

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Lepetić

**ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA RAKA PROSTATE:
REZULTATI LIJEČENJA NA KLINICI ZA ONKOLOGIJU I RADIOTERAPIJU
KBC SPLIT U RAZDOBLJU OD 2003. DO 2012. GODINE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2014./2015.

Mentor:

Doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.

Split, srpanj 2015.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Lepetić

**ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA RAKA PROSTATE:
REZULTATI LIJEČENJA NA KLINICI ZA ONKOLOGIJU I RADIOTERAPIJU
KBC SPLIT U RAZDOBLJU OD 2003. DO 2012. GODINE**

Diplomski rad

**Akadska godina:
2014./2015.**

**Mentor:
Doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med**

Split, srpanj 2015.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. ANATOMIJA I HISTOPATOLOGIJA.....	2
1.1.1. Gleasonov zbroj.....	4
1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA RAKA PROSTATE.....	4
1.3. RANA DETEKCIJA I PROBIR.....	6
1.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA RAKA PROSTATE	7
1.5. PROCJENA PROŠIRENOSTI I KLASIFIKACIJA RAKA PROSTATE.....	8
1.6. PROGNOСТИČKI ČIMBENICI I PROCJENA RIZIKA RAKA PROSTATE	11
1.7. LIJEČENJE LOKALIZIRANOG RAKA PROSTATE.....	12
1.7.1. Aktivni nadzor i „watchful waiting“	12
1.7.2. Radikalna prostatektomija (RP)	12
1.7.3. Radioterapija raka prostate.....	13
1.7.4. Brahiradioterapija.....	16
1.8. LIJEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA PROSTATE.....	17
1.8.1. ADH i radioterapija	17
1.9. ART NAKON RP	18
1.9.1. ART naspram spasonosne radioterapije	22
1.10. LIJEČENJE METASTATSKOG RAKA PROSTATE	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	24
3. ISPITANICI I METODE	26
3.1. USTROJ I PROTOKOL ISTRAŽIVANJA.....	27
3.2. SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA	28

3.3. INTERVENCIJE	29
3.3.2. Statistička analiza	30
4. REZULTATI	31
5. RASPRAVA	36
6. ZAKLJUČCI	40
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	42
8. SAŽETAK.....	47
9. SUMMARY.....	49
10. ŽIVOTOPIS.....	51

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Tomislavu Omrčenu, na pristupačnosti, stručnim savjetima, potpori te stručnom vođenju kroz proces izrade diplomskog rada.

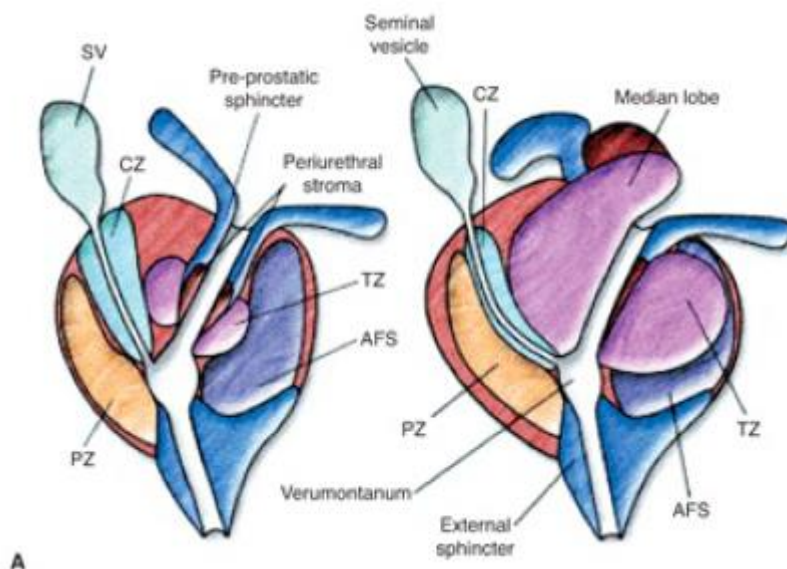
1. Uvod

1.1. ANATOMIJA I HISTOPATOLOGIJA

Prostata je egzokrina žlijezda, ovalnog oblika, građena od fibroznog, žljezdanog i mišićnog tkiva. Smještena je u zdjelici, okružena rektumom, mokraćnim mjehurom, dorzalnim i periprostatičnim venoznim kompleksom, zdjeličnom muskulaturom, zdjeličnim plexusom i kavernoznim živcima. Vršak prostate se nalazi na genitourinarnoj dijafragmi koju okružuje membranozi sfinkter, a baza prostate, na kojoj se nalaze sjemeni mjehurići, je u izravnom dodiru s mokraćnim mjehurom. Teži oko 20 grama, no postoje znatne varijacije u njezinoj veličini. Okružena je fibroznom kapsulom koja potječe od strome. Kapsula nije prisutna u području vrška i baze (1).

Puboprostatični ligamenti se protežu s prednje, površinske strane prostate do pubične simfize i fiksiraju je za kosti zdjelice. Stražnja strana prostate odijeljena je od rektuma retrovezikalnim septumom. Denonvillierova fascija se proteže iznad peritoneuma, ispod genitourinarne membrane i ovaj dio prostatične fascije onemogućuje širenje raka prostate stražnje strane u rektum. Lateralni rubovi prostate su okruženi m. levator ani, formirajući lateralni prostatični sulkus. Endopelvična fascija pokriva ventralnu stranu, proteže se na obje strane i pokriva m. levator ani, sadržava neurovaskularne strukture: venozni plexus, dorzalni venski kompleks. Krvna opskrba prostate primarno dolazi preko unutarnje pudendalne arterije, donje vezikalne arterije i središnjih hemoroidalnih arterija. Prostata je inervirana preko pelvičnog plexusa koji sadržava i simpatička i parasimpatička vlakna (1).

Prostata se dijeli na četiri zone: perifernu, prijelaznu, središnju i prednju vezivno-mišićnu stromalnu zonu (Slika 1).



Slika 1. Anatomija prostate prema zonama (preuzeto iz knjige: Perez and Brady's Principles and Practice of radiation oncology, 5. izdanje, Halperin EC, Perez CA, Brady LW.)

Normalni epitel prostate čine tri skupine stanica: sekretorne, bazalne i neuroendokrine (2). Središnja zona čini 25% obujma prostate, okružuje ejakulatorne vodove, a histološki je različita od periferne zone koja čini najveći dio obujma prostate (70%). Periferna zona je palpatorno dostupna digitorektalnom pregledu i sijelo je većine karcinoma prostate. Prijelazna zona okružuje mokraćnu cijev između vrata mjehura i sjemenih mjehurića, a čini 5-10% obujma prostate. Benigna hipertrofija prostate je uzrokovana značajnim povećanjem obujma prijelazne zone i vodi do simptoma donjeg urinarnog trakta (3). Prednja vezivno-mišićna zona građena je od vezivno-mišićnog tkiva s udjelom od 5% ukupnog obujma, a proteže se u prijelaznu zonu. Kod mladih muškaraca periferna zona čini najveći dio obujma prostate, a prijelazna zona postaje dominantna starenjem muškaraca što nazivamo benignom hiperplazijom prostate (4). Funkcija vezivno-mišićne strome je dvojaka. Sudjeluje u kontroli mokrenja djelujući kao sfinkter uretre koji je pod utjecajem parasimpatikusa i u manjoj mjeri simpatikusa. Također, stroma sudjeluje u otpuštanju kiselih prostatičnih izlučevina tijekom ejakulacije, kada je zaustavljen protok urina, što je pod kontrolom simpatikusa (3).

Glavna funkcija prostate je proizvodnja sjemenne tekućine s udjelom od 30% ukupnog ejakulata, dok ostatak proizvode sjemeni mjehurići, testisi i bulbouretralne žlijezde. Enzimi kao što su kiselna fosfataza i za prostatu specifični antigen (PSA) se izlučuju u sjemenu tekućinu, a proizvode ih epitelne stanice prostate (1).

Muški spolni hormoni utječu na proizvodnju sjemene tekućine i rast prostate, a receptori na koje djeluju se nalaze u sekretornim epitelnim stanicama i stromalnim stanicama. U sekretornim epitelnim stanicama, testosteron potiče stvaranje i izlučivanje prostatične tekućine (1).

Patohistološki, više od 95% primarnih karcinoma prostate su adenokarcinomi (5). Rak prostate najčešće nastaje uz kapsulu, u perifernoj zoni prostate, često je multifokalan i heterogen u diferencijaciji. Rijetko se kao primarni zloćudni tumor prostate javljaju tumor malih stanica, intralobarni acinarni karcinom, duktalni, mucinozni i rak svijetlih stanica. Prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) predstavlja citološki neinvazivne atipične epitelne stanice acinusa prostate, često prisutne uz adenokarcinom. Razlikuje se PIN niskog i visokog stupnja. Potonji se smatra histološkim prekursorom invazivnog karcinoma (4).

1.1.1. Gleasonov zbroj

Gleasonov zbroj predstavlja stupanj diferencijacije raka prostate na temelju patohistološke analize dobivenog uzorka tkiva biopsijom ili nakon prostatektomije. Određivanje Gleasonovog zbroja predstavlja korisno i jedno od važnijih stupnjevanja tumora u određivanju prognoze bolesnika s rakom prostate. Procjenjuju se dva najzastupljenija stupnja diferenciranosti raka koji se opisuju brojevima u rasponu od 1 do 5. Broj 1 predstavlja dobro diferencirani, a broj 5 predstavlja slabo diferencirani karcinom. Zbroj se dobiva zbrajanjem dvije dominantne histološke slike. Dobro diferencirani tumori imaju zbroj 2-4, srednje diferencirani 5-6, a slabo diferencirani 8-10. Ovisno o komponenti koja prevladava, karcinome stupnja 7 možemo svrstati u srednje diferencirane, ako je komponenta koja prevladava broj 3 ili u slabo diferencirane ako prevladava broj 4 (6).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA RAKA PROSTATE

Više od 1,1 milijun slučajeva raka prostate je zabilježeno u 2012. godini u svijetu, što čini oko 8% svih novih slučajeva zloćudnih tumora i 15% svih novih zloćudnih tumora kod muškaraca (7). U Europi je to najučestaliji zloćudni tumor kod muškaraca i treći najčešći zloćudni tumor sveukupno, s oko 417 000 novo-dijagnosticiranih slučajeva u Europi (8). Prema podacima iz 2012. godine, najveća učestalost raka prostate je zabilježena u Zapadnoj Europi, Australiji, Novom Zelandu i Sjevernoj Americi sa stopama od 95 do 111/100 000. Najniža učestalost je u Africi i Aziji sa stopama od približno 3-10/100 000. Uz procijenjenih 307 000 smrtnih slučajeva u 2012. godini, rak prostate je peti vodeći uzrok smrti od raka kod muškaraca

(6,6% ukupnih smrtnih slučajeva). Stope smrtnosti su općenito visoke kod crne populacije (19-29/100 000, ovisno o regiji), a vrlo niske u Aziji (oko 3/100 000). Stope smrtnosti za Sjevernu i Zapadnu Europu se kreću od 15-19/100000, dok su nešto niže u Sjevernoj Americi (do 10/100 000) (9).

Rak prostate je 2. najučestaliji zloćudni tumor muškaraca u Hrvatskoj (16% svih zloćudnih tumora) s 1758 novodijagnosticiranih slučajeva 2012. godine, sa stopom incidencije od 85,1/100 000 stanovnika. S obzirom na dob, od ukupnog broja slučajeva, najviše novootkrivenih slučajeva je bilo u dobnoj skupini 70-74 godina (368), zatim 65-69 godina (338) i skupini od 75-79 godina (303). Najmanje zabilježenih pacijenata je bilo u skupini 45-49 godina (6) (10).

Učestalost raka prostate se zadnjih godina značajno povećala, uglavnom zbog sve veće dostupnosti PSA probira i biopsije pod kontrolom transrektalnog ultrazvuka (TRUS) muškaraca bez simptoma bolesti. Probirom se otkrivaju zloćudni tumori prostate u najranijim fazama i koji su asimptomatski. Osim porasta učestalosti, u Sjedinjenim Američkim Državama i Zapadnoj Europi postoji i pad smrtnosti od raka prostate, također radi otkrivanja bolesti u ranijim stadijima, ali i učinkovitog liječenja lokalizirane bolesti (9).

Od poznatih rizičnih čimbenika za razvoj raka prostate, životna dob je najvažniji čimbenik. Učestalost raka prostate raste sa životnom dobi i to eksponencijalno nakon navršenih 50 godina života. Kod muškaraca mlađih od 50 godina života rak prostate je iznimno rijedak. Medijan dobi pri dijagnosticiranju raka prostate iznosi 68 godina (1). Rizik pojave raka prostate najveći je kod pripadnika crne rase, srednji kod pripadnika bijele rase, a najmanji kod autohtonih Japanaca. Kod Amerikanaca afričkog podrijetla, rak prostate se dijagnosticira u mlađoj životnoj dobi, u višem stadiju bolesti i s većom učestalošću metastatske bolesti kao i niže stope preživljenja. Pozitivna obiteljska anamneza raka prostate povećava rizik oboljevanja muških članova obitelji i to za 2 do 3 puta. Poznato je nekoliko visoko penetrantnih mutiranih gena kao što je HOX13B, koji su češći u bolesnika s rakom prostate koji se javlja u ranijoj životnoj dobi unutar članova iste obitelji, no ova varijanta je rijetka. I bolesnici s mutacijom BRCA2 gena imaju veću vjerojatnost razvoja agresivnijeg oblika bolesti (4). Mnoge epidemiološke studije smatraju važnim okolišnim čimbenikom rizika unos prehrane bogate mastima, osobito zasićenim masnim kiselinama, kao i konzumacija crvenog mesa. Nasuprot tome, povrće, soja, likopen iz rajčica, karotenoidi, selen i drugi mikronutrijenti smanjuju rizik od pojave raka prostate zbog svog antioksidativnog učinka na oštećenje stanice i DNK. Dokazano je da povišena stimulacija muškim spolnim hormonima može povećati rizik od razvoja i napredovanja raka prostate jednako kao i kraća ponavljanja slijeda CAG u genu koji kodira

androgene receptore (11). Sukladno utjecaju androgena, zapaženo je da se rak prostate rijetko pojavljuje u muškaraca koji su bili kastrirani prije puberteta te onih koji boluju od nedostatka 5 α -reduktaze (6).

1.3. RANA DETEKCIJA I PROBIR

Rana detekcija raka prostate povećava uspješnost liječenja, a predstavlja skup dijagnostičkih testova s ciljem smanjenja pobola i smrtnosti od ove bolesti. Testovi probira se rade kod osoba bez simptoma s ciljem otkrivanja raka prostate u najranijoj fazi. Digitorektalni pregled, određivanje serumske vrijednosti PSA i TRUS biopsija prostate metode su ranog otkrivanja raka prostate (12).

Velik broj zloćudnih tumora prostate se nalazi u perifernoj zoni prostate, neposredno uz rektum, koja je dostupna digitorektalnom pregledu, a palpabilni su čvorovi veličine 2 cm³. Kod pregleda posebnu pozornost treba obratiti na otvrdnuća unutar prostate, proširenja kroz kapsulu kao i eventualnu zahvaćenost sjemenih mjehurića. Preporuka je da se TRUS biopsija izvodi neovisno o vrijednosti PSA ukoliko se pregledom pipa suspekti čvor u prostati. Smatra se da digitorektalni pregled ima osjetljivost od 70% i specifičnost od 50%.

PSA je serinska proteaza koja se sintetizira u duktusu i acinarnom epitelu prostate, a svojom enzimatskom aktivnošću održava sjemenu tekućinu tekućom. PSA je za organ, a ne za rak prostate specifičan biljeg, što implicira da se povišene vrijednosti mogu naći kod osoba s benignom hiperplazijom prostate, prostatitisom, kod akutne retencije urina, ureteralne kateterizacije, kod manipulacija prostate kao što su biopsija ili transureteralna resekcija prostate. Od 1980. godine je započela široka uporaba PSA probira za rano otkrivanje raka prostate i od tada je zabilježen pad smrtnosti od 21 do 44% (4). Normalna vrijednost PSA je 0 - 4 ng/ml uz graničnu vrijednost osjetljivosti testa od 70%, a specifičnosti od 75%. Povišene vrijednosti serumskog PSA se nalaze osim kod raka prostate i kod benigne hiperplazije prostate, kod prostatitisa, nakon digitorektalnog pregleda i biopsije prostate. „Sivom zonom“ se smatra vrijednost PSA između 4 i 10 ng/ml pa se uz ukupnu određuje i vrijednost slobodnog PSA (fPSA). Omjer između slobodnog i ukupnog PSA može nam ukazati na zloćudni tumor prostate (granična vrijednost je niža 20%) (13). Određivanje PSA je važno za rano otkrivanje bolesti, određivanje prognoze bolesti te praćenje odgovora na liječenje, no, određivanje PSA u ukupnoj asimptomatskoj muškoj populaciji kao metode probira izaziva podijeljena mišljenja. Neosporne su prednosti pronalaženja raka prostate u ranom stadiju što omogućuje ranije započinjanje liječenja. Pokazano je da uporaba serumske vrijednosti PSA kao testa probira vodi u

prekomjerno dijagnosticiranje i izlaganje pacijenata riziku od daljnjih dijagnostičkih postupaka i njihovih eventualnih komplikacija. Kod muškaraca čija je očekivana životna dob kraća od 10 godina ne preporuča se korištenje PSA kao metode probira jer šteta nadvladava potencijalnu korist dok je kod muškaraca s očekivanom životnom dobi većom od 10 godina probir pomoću PSA prikladan unatoč eventualnim komplikacijama, potrebom za biopsijom ili operacijom (14). TRUS prikazuje prostatu kao homogenu, simetričnu strukturu s ehogenom kapsulom, a izvodi se uvođenjem sonde u završni dio debelog crijeva. Pouzdano mogu biti prikazane samo promjene periferne zone, ali se sa sigurnošću ne može govoriti radi li se o benignoj ili malignoj promjeni. Rak prostate je u većini slučajeva hipoehogen u odnosu na okolno tkivo prostate. Rutinski se koristi kod izvođenja transrektalne biopsije za koju su dvije glavne indikacije povišena vrijednost PSA i induracija prostate pri digitorektalnom pregledu.

1.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA RAKA PROSTATE

Lokalizirani rak prostate je najčešće asimptomatski. Sumnja na zloćudni tumor postoji kod povišenih vrijednosti PSA ili kod pozitivnog palpacijskog nalaza digitorektalnim pregledom. Rak prostate se očituje simptomima ukoliko se nalazi u neposrednoj blizini mokraćne cijevi ili ako je dovoljno velik da vrši pritisak na okolna tkiva i organe (mokraćni mjehur, rektum) i time uzrokuje simptome. Lokalno uznapredovali tumor koji raste prema mokraćnoj cijevi i vratu mokraćnog mjehura očituje se simptomima opstrukcije mokraćnog mjehura, oklijevanja mokrenja, slabim mlazom urina, češćom potrebom za mokrenjem, osjećajem nepotpunog pražnjenja mjehura nakon mokrenja, urgencijom, nikturijom. Lokalno uznapredovali rak prostate može se očitovati simptomima perinealne boli, tenezmima, impotencijom, inkontinencijom, hematurijom i hematospermijom. Kako su koštane metastaze najčešće sjelo diseminacije raka prostate, bolesnici se mogu prezentirati bolovima u kostima, najčešće u području zdjelice i kralježnice te patološkim prijelomima zahvaćenih kostiju. Od općih simptoma mogu se zamijetiti anemija, gubitak na tjelesnoj težini, kronični umor te otekline donjih udova koje nastaju zbog zastoja u limfnom sustavu i pritiska zahvaćenih i uvećanih limfnih čvorova na ilijakalne krvne žile.

Pozitivan nalaz pri digitorektalnom pregledu, konzistentno povišene vrijednosti PSA ili oboje, indikacija je za TRUS vođenu biopsiju kojom se dobiva patohistološka potvrda zloćudnog tumora prostate.

Slikovni prikaz je važan aspekt obrade pacijenta da bi se što preciznije odredila točna lokacija tumora, njegova veličina i proširenost, biološka aktivnost te stadij bolesti što je od najveće

važnosti kod planiranja liječenja. Kod bolesnika s klinički lokaliziranom bolešću mala je vjerojatnost pojave udaljenih presadnica pa slikovna dijagnostika nije indicirana, kao ni kod asimptomatskih bolesnika s očekivanim preživljenjem kraćim od 5 godina. Kod bolesnika sa slabo diferenciranim rakom prostate (Gleasonov zbroj 8-10) te vrijednošću PSA većom od 20 ng/ml potrebno je uraditi scintigrafiju kostiju. Snimku kostiju treba napraviti i kod simptomatskih bolesnika s očekivanim preživljenjem duljim od 5 godina, kod T1 tumora i PSA većim od 20 ng/ml ili T2 tumora i vrijednošću PSA većom od 10 ng/ml, Gleasonovog zbroja 8-10 ili T3-4 tumorima. Od dodatnih slikovnih pretraga mogu se napraviti kompjutorizirana tomografija (CT) prsnog koša, abdomena i zdjelice (15).

1.5. PROCJENA PROŠIRENOSTI I KLASIFIKACIJA RAKA PROSTATE

Procjena proširenosti i određivanje stadija raka prostate jedan je od najvažnijih čimbenika u odabiru liječenja i predviđanja izgleda za izlječenje. Klasifikacija tumora prostate po stadijima je standardni način opisivanja proširenosti tumora. Najčešće se upotrebljava TNM klasifikacija Američkog udruženja za rak (AJCC). TNM sustav obuhvaća 3 kategorije: proširenost primarnog tumora (T), zahvaćenost limfnih čvorova (N), udaljene presadnice (M). U određivanju stadija i prognoze se koristi vrijednost PSA u trenutku dijagnoze i Gleasonov zbroj nakon biopsije prostate. Razlikuju se dva načina određivanja stadija bolesti. Klinički stadij bolesti jest procjena proširenosti bolesti na osnovi fizikalnog pregleda, laboratorijskih nalaza, nalaza biopsata i slikovnih pretraga. Patološki stadij bolesti se procjenjuje nakon radikalne prostatektomije s limfadenektomijom što implicira da se patološki i klinički stadiji mogu razlikovati. Patološka procjena proširenosti bolesti je točnija od kliničke jer se izravno iz tkiva prostate dobiva opseg proširenosti bolesti. Oba načina procjene proširenosti bolesti imaju jednake kategorije samo što se T1 tumor upotrebljava isključivo za kliničku procjenu. Stadije raka prostate prema AJCC-u prikazuje Tablica 1, a procjenu proširenosti bolesti prema TNM klasifikaciji raka prostate prikazuje Tablica 2.

Tablica 1. Stadiji raka prostate prema AJCC-u

STADIJ	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gleasonov zbroj
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	/	/
II a	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 <20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10 <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	/	/
II b	T2c	N0	M0	Bilo koji	Bilo koji
	T1-2	N0	M0	≥20	Bilo koji
	T1-2	N0	M0	Bilo koji	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Bilo koji	Bilo koji
IV	T4	N0	M0	Bilo koji	Bilo koji
	Bilo koji T	N1	M0	Bilo koji	Bilo koji
	Bilo koji T	Bilo koji N	M1	Bilo koji	Bilo koji

Tablica 2. TNM – klasifikacija raka prostate**Primarni tumor (T)***Klinička podjela**Patološka podjela (pT)*

Tx	tumor se ne može odrediti		
T0	nema dokaza primarnog tumora		
T1	tumor je klinički latentan, ne može se palpirati niti prikazati	nema patološkog stadija T1	
T1a	slučajan histološki nalaz u <5% tkiva dobivenog TURP-om		
T1b	slučajan histološki nalaz u >5% tkiva dobivenog TURP-om		
T1c	tumor potvrđen biopsijom (zbog povišenog PSA)		
T2	palpabilan tumor ograničen na prostatu	pT2	tumor ograničen na prostatu
T2a	tumor zahvaća do polovice jednog prostatnog režnja	pT2a	unilateralan tumor, zahvaća do polovice jedne strane prostate
T2b	tumor zahvaća više od polovice jednog prostatnog režnja	pT2b	unilateralan, zahvaća više od pola jedne strane prostate
T2c	tumor zahvaća oba prostatna režnja	pT2c	bilateralan tumor
T3	tumor probija čahuru	pT3	tumor izvan prostate
T3a	tumor se širi izvan čahure (na jednu ili obje strane)	pT3a	tumor izvan prostate ili mikroskopska zahvaća vrat mokraćnog mjehura
T3b	tumor zahvaća sjemene mjehuriće	pT3b	zahvaća sjemenih mjehurića
T4	tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture	pT4	tumor zahvaća mokraćni mjehur ili rektum

Regionalni limfni čvorovi (N)*Klinička podjela**Patološka podjela*

Nx	zahvaćenost limfnih čvorova se ne može odrediti	pNx	limfni čvorovi nisu uzorkovani
N0	nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova	pN0	nema zahvaćenih limfnih čvorova
N1	metastaze u regionalnim limfnim čvorovima	pN1	metastaze u regionalnim limfnim čvorovima

Udaljene metastaze (M)

M0	nema udaljenih metastaza
M1	prisutne udaljene metastaze
M1a	zahvaćenost ne regionalnih limfnih čvorova
M1b	zahvaćenost kosti(ju)
M1c	udaljene metastaze na drugom mjestu sa ili bez zahvaćenosti kosti

1.6. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI I PROCJENA RIZIKA RAKA PROSTATE

Prognostički čimbenici raka prostate odražavaju prognozu ili vjerojatnost povrata bolesti nakon završenog liječenja, a temelje se na TNM stadiju, vrijednosti PSA prije liječenja i Gleasonovom zbroju. S obzirom na navedene čimbenike, bolesnici s rakom prostate se svrstavaju u nekoliko skupina. Ovi modeli korisni su za određivanje preživljenja bez bolesti, usporedbu rezultata liječenja kao i odabira optimalnog liječenja. Najčešće primjenjivana podjela je prema D'Amicu (16), Tablica 3).

Tablica 3. Podjela bolesnika prema riziku povrata bolesti nakon liječenja

Skupina rizika	Nizak	Srednji	Visok
Seattle/MSKCC	PSA ≤ 10 ng/ml i Gleason 2-6 i T1-T2b	PSA > 10 ng/ml ili Gleason ≥ 7 ili $\geq T2c$	PSA > 10 ng/ml Gleason ≥ 7 $\geq T2c$ (2 ili 3 od navedenih)
Mt. Sinai	PSA < 10 ng/ml i Gleason 2-6 i T1-T2a	PSA 10.1-20 ng/ml ili Gleason 7 ili T2b	PSA > 20 ng/ml i/ili Gleason 8-10 i/ili $\geq T2c$ i/ili 2 ili 3 srednjeg rizika
D'Amico	PSA < 10 ng/ml i Gleason 2-6 i T1-T2a	PSA 10.1-20 ng/ml ili Gleason 7 i/ili T2b	PSA > 20 ng/ml i/ili Gleason 8-10 i/ili $\geq T2c$

Nomogrami su oblik grafičkog prikaza prediktora ili analitičkog alata koji se izrađuju za svakog bolesnika posebno. U nomograme se kontinuirano unose različite varijable o bolesti na temelju kombinacije kliničke i patološke podjele raka prostate (stadij bolesti, Gleasonov zbroj, bioptički uzorak tkiva, vrijednost serumskog PSA). Pokazali su se vrlo korisnima u kliničkoj praksi pri procjeni učinkovitosti različitih načina liječenja, vanjske radioterapije i brahiradioterapije nakon kirurškog liječenja. Predoperativni nomogram Memorial Sloan Kettering Cancer Center izračunava vrijeme remisije bolesti pet godina nakon zahvata. U nomogram se unose osim klasičnih prognostičkih čimbenika i neovisni čimbenici, kao što su neoadjuvantna hormonska ili radioterapija i broj pozitivnih i negativnih bioptičkih uzoraka. Postoperacijski nomogram izračunava vrijeme remisije od dvije do deset godina nakon radikalne prostatektomije. Osim vrijednosti PSA, Gleasonovog zbroja i kliničkog stadija bolesti potrebni su podatci o eventualno neoadjuvantno primijenjenoj hormonskoj ili radioterapiji te patohistološki nalaz nakon radikalne prostatektomije (postojanje pozitivnih kirurških rubova, širenje karcinoma u kapsulu

ili probijanje iste, presadnica u limfnim čvorovima zdjelice i prodiranje tumora u sjemene mjehuriće) (17).

1.7. LIJEČENJE LOKALIZIRANOG RAKA PROSTATE

Lokalizirani rak prostate stadija T1 i T2 može se aktivno pratiti, liječiti radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom.

1.7.1. Aktivni nadzor i „watchful waiting“

Aktivni nadzor je način praćenja sporo - rastućeg raka prostate u kojem se odmah ne pristupa radikalnom liječenju. Cilj je izbjeći moguće nuspojave liječenja kao što je npr. curenje urina ili problemi s erektilnom funkcijom. S obzirom da se većinom radi o mlađim muškarcima čije je očekivano preživljenje dulje od 10 godina, navedene nuspojave mogu imati veliki utjecaj na njihov svakodnevni život. Dok su pod aktivnim nadzorom, svakih 6 do 12 mjeseci se kontrolira vrijednost PSA, obavlja digitorektalni pregled, a biopsija prostate i provjera Gleasonovog zbroja se radi godinu nakon postavljanja dijagnoze bolesti, te potom svake 2 do 3 godine uz slikovnu dijagnostiku (TRUS, MR – magnetna rezonancija). Aktivno liječenje se odgađa do znakova progresije bolesti.

„Watchful waiting“ je drugi način praćenja bolesnika s rakom prostate koji je indiciran kod starijih bolesnika s početnim i indolentnim rakom prostate sporog rasta i komorbiditetima. Tijekom praćenja kontrolira se vrijednost PSA uz digitorektalni pregled. Liječenje se odgađa do eventualne pojave simptoma vezanih uz bolest (18).

1.7.2. Radikalna prostatektomija (RP)

RP je kirurški zahvat bolesnika s rakom prostate kojom se u potpunosti uklanja prostatična žlijezda s kapsulom, zajedno s okolnim tkivom, limfnim čvorovima i sjemenim mjehurićima. Prema National Comprehensive Cancer Network (NCCN) smjernicama, RP je optimalan način liječenja bolesnika s klinički lokaliziranim rakom prostate, kojima je očekivani životni vijek dulji od 10 godina i koji nemaju ozbiljnijih komorbiditeta koji bi bili kontraindikacija operativnom zahvatu (19).

Postoji nekoliko kirurških tehnika uklanjanja prostate: klasična ili otvorena prostatektomija s perinealnim i retropubičnim pristupom, od kojih se zadnji više preferira zbog jednostavnijeg

pristupa obostranoj disekciji limfnih čvorova zdjelice. Minimalno invazivna laparoskopska prostatektomija ima prednosti zbog bolje preglednosti operativnog polja, manjeg gubitka krvi, manje postoperativne boli i bržeg oporavka uz, funkcionalni i onkološki ishod koji je zadovoljavajući u odnosu na klasični zahvat. Robotski asistirana radikalna prostatektomija zahtjeva visoko sofisticirani sustav Da Vinci i posebno obučeni tim (4).

Obujam operativnih komplikacija prvenstveno ovisi o iskustvu kirurga pa poboljšanje tehnika operiranja dovodi do smanjenja stope kirurških komplikacija. Intra/postoperativne komplikacije uključuju prisutnost pozitivnih kirurških rubova, gubitak krvi tijekom operacije i potrebu za transfuzijama, bol u zdjelici, prolaznu inkontinenciju te erektilnu disfunkciju. Eretilna funkcija se može očuvati primjenom „nerve sparing“ tehnike. Prema jednoj studiji, učestalost urinarne inkontinencije i erektilne disfunkcije su u korelaciji s dobi pacijenta u vrijeme operacije i tehnikom izvođenja operacije. Tako je vjerojatnost trajne inkontinencije od 3% do 13%, a impotencije nakon primjene „nerve sparing“ bilateralne ili unilateralne „nerve sparing“ 53% odnosno 32% (20). Stopa smrtnosti se kreće u rasponu 1-2%, a raste s dobi pacijenta i pratećim komorbiditetima, a manja je ako zahvat izvodi iskusan kirurg (1).

Rizik biokemijskog povrata bolesti (porast PSA nakon operativnog zahvata iznad 0,2 ng/ml) nakon RP je veći ako je rak višeg stadija, većeg Gleasonovog zbroja i s višom predoperativnom vrijednosti PSA. Najvažniji prediktor povrata bolesti nakon RP je patološki stadij bolesti. Ukoliko je rak ograničen na prostatu, 85-92% radikalno operiranih bolesnika neće zadobiti povrat bolesti. Prognoza je loša ako su rakom infiltrirani sjemeni mjehurići ili su prisutne presadnice u limfnim čvorovima (21).

1.7.3. Radioterapija raka prostate

Radioterapija je oblik lokalnog liječenja raka prostate kod kojeg se terapijski učinak postiže ionizirajućim zračenjem. S obzirom na izvor zračenja razlikuju se teleradioterapija kod koje se izvor zračenja nalazi izvan tijela (na udaljenosti 80 do 100 cm) i brahiradioterapija pri kojoj se izvor zračenja stavlja na ili u bolesnikovo tijelo. Kurativna radioterapija ima za cilj izlječenje bolesnika pa se provodi radikalnim dozama zračenja. Radioterapija lokaliziranog raka prostate može biti primarna, adjuvantna i spasonosna („salvage“).

Indikacije za primarnu radioterapiju prema NCCN smjernicama su: rak prostate niskog stupnja rizika (T1a-T2a N0,M0, Gleasonovog zbroja manjeg ili jednakog 6, vrijednosti PSA manje od 10 ng/ml), rak prostate srednjeg stupnja rizika (T2b stadija ili vrijednosti PSA 10-20 ng/ml ili Gleasonovog zbroja 7) i rak prostate visokog stupnja rizika (T3a stadij ili Gleasonov zbroj veći

od 8 ili vrijednost PSA veća od 20 ng/ml) (19). Primarna radioterapija se aplicira kod bolesnika starijih od 70 godina i bolesnika koji zbog različitog komorbiditeta nisu adekvatni kandidati za kirurško uklanjanje tumora neovisno o dobi i kod bolesnika koji odbijaju operativno liječenje (22).

Adjuvantna radioterapija (ART) se naziva pridruženom ili zaštitnom, a provodi se nakon provedenog kirurškog liječenja kako bi se uklonila eventualno mikroskopski zaostala bolest na primarnom sjelu.

Spasonosna („salvage“) radioterapija se provodi kod biokemijskog povrata bolesti koji se iskazuje porastom PSA, bez dokaza morfološkog povrata bolesti, rezidualnog ili lokalnog relapsa raka prostate nakon radikalne prostatektomije (22).

Preporučena doza za AR i spasonosno radioterapiju nakon RP iznosi 64 – 72 Gy, standardnim frakcioniranjem (19).

Primjena radikalnog zračenja raka prostate datira od druge polovice 20. stoljeća kada se primjenjivala tehnika dvodimenzionalnog zračenja gdje su se polja zračenja određivala prema koštanim strukturama zdjelice.

Devedesetih godina 20. stoljeća započinje primjena tzv. trodimenzionalne konformalne radioterapije (3D CRT) koja obuhvaća CT simulaciju, planiranje i liječenje. Na temelju snimaka CT simulatora se oblikuju polja ciljnog volumena unutar zdjelice. Time se postiže aplikacija najveće dopuštene doze na ciljni volumen uz najbolju poštedu okolnih zdravih tkiva, prvenstveno rektuma i mokraćnog mjehura. Kao dorada konformalnog oblika zračenja, razvijena je tehnika radioterapije promjenjivog (moduliranog) inteziteta (IMRT) kojom se omogućuje primjena još većih doza uz još bolju poštedu okolnih zdravih tkiva. Trenutno su 3D CRT i IMRT dva najvažnija oblika liječenja raka prostate zračenjem.

Planiranje konformalne radioterapije radi se uz pomoć CT snimaka zdjelice kako bi što preciznije odredili ciljni volumen koji se želi ozračiti (prostata, sjemeni mjehurići, zdjelčni limfni čvorovi) i organi koji se želi zaštititi (mokraćni mjehur, rektum, glavica femura). GTV – „gross tumor volume“ – čini sam tumor; CTV – „clinical target volume“ – je volumen koji želimo ozračiti te predstavlja tumor uz sigurnosnu zonu od 1 cm na GTV kao područje rizika za mikroskopsku ostatnu bolest; PTV – „planning target volume“ – predstavlja CTV uz dodatak margine zbog pomaka organa, pomicanja bolesnika, pogreški pri namještanju bolesnika te polusjene snopa zračenja (24).

Bolesnik se pri simulaciji postavlja u položaj na leđima s fiksiranim nogama. Kako bi se debelo crijevo zaštitilo od suvišnog ozračivanja treba biti ispražnjeno. Preporuka je da se bolesniku daje klizma pola sata prije ili laksativi dva puta na dan prije planiranja zračenja te prije svakog

zračenja tijekom radioterapije. Mokraćni mjehur, za razliku od debelog crijeva, treba biti ispunjen jer je tada u većoj mjeri izvan polja zračenja čime se smanjuje rizik za nastanak nuspojava. Bolesnik se 30 – 45 minuta prije početka simulacije zračenja pomokri i odmah popije oko pola litre vode. Isti postupak se ponavlja prije svakoga zračenja. Za precizno konturiranje mokraćnog mjehura i završnog dijela probavnog sustava se uvode kontrastna sredstva. Skenira se područje od umbilikusa do skrotuma te se na koži bolesnika označe točke izocentra (24).

Planiranje IMRT-a je „inverzno“, tj. unaprijed se zadaje kako bi plan trebao izgledati. Vrijednosti dozno – volumnog histograma (DVH) se prilagođavaju prema vrijednostima ograničenja doze za rizične organe (OAR) i PTV. Računalni sustav dodatno poboljšava dobiven plan iako su kod IMRT planiranja još uvijek neizostavne komponente iskustva liječnika i fizičara (24).

Ishod konvencionalne radioterapije je pokazala analiza 4,839 pacijenata T1-T2 stadija. Primijenjene doze su 60 – 78 Gy, praćene su vrijednosti PSA prije i nakon liječenja. Stopa preživljenja bez porasta PSA za čitavu skupinu je bila 59% u 5 godina praćenja, a 53% u 8 godina praćenja nakon završetka liječenja. Za pacijente koji su primili ≥ 70 Gy te vrijednosti su iznosile 61% i 55%. Pokazano je kako su značajni prediktori biokemijskog povrata bolesti vrijednosti PSA prije liječenja, Gleasonov zbroj, primijenjene doze zračenja, stadij raka kao i duljina liječenja. Također, doze zračenja ≥ 72 Gy su povezane s manjom vjerojatnošću biokemijskog povrata bolesti, a te razlike su bile najznačajnije kod pacijenata sa srednjim i visokim rizikom (23).

Postradijacijske komplikacije se većinom manifestiraju rektalnim i urinarnim simptomima kada doze zračenja prelaze 70 Gy. Najčešće su to tenezmi, proljev, učestalo mokrenje, nikturija, disurija, urgencije, a javljaju se u približno 60% pacijenata, uobičajeno tijekom trećeg tjedna zračenja, a povlače se nekoliko dana po završetku terapije. Kasne komplikacije koje se javljaju barem 6 mjeseci nakon završetka liječenja su značajno manje, a manifestiraju se uglavnom kroničnim urinarnim problemima kao što su cistitis, hematurija, strikture mokraćne cijevi i kronični problemi s probavnim sustavom poput proktitisa, kroničnog proljeva, rektalnih ili analnih striktura, ulkusa ili krvarenja iz rektuma. Posljedice vezane uz rektum i analnu regiju su izravnoj korelaciji s volumenom prednjeg zida rektuma koji je bio izložen višim dozama zračenja. Pokazano je da se IMRT tehnikom smanjuje broj akutnih i kasnih rektalnih komplikacija u odnosu na 3D CRT, no, bez značajnijeg utjecaja na smanjenje uroloških simptoma (1).

I impotencija uzrokovana zračenjem je multifaktorijalna, a kao čimbenici rizika se navode: status potencije prije samog liječenja, dijabetes, koronarna arterijska bolest i androgena deprivacijska terapija. Primjena sildenafil pokazuje značajno poboljšanje kod pacijenata s erektilnom disfunkcijom posredovanom zračenjem (1).

1.7.4. Brahiradioterapija

Brahiradioterapija je oblik zračenja pri kojem se izvor zračenja stavlja na ili u bolesnikovo tijelo, a predaje vrlo visoke doze u kratkom vremenu na mali ciljni volumen, prvenstveno tumor. Ako se izvor zračenja postavlja na bolesnikovo tijelo, postupak se zove mulaža ili površinska brahiradioterapija, ukoliko se postavlja unutar tjelesnih šupljina naziva se intersticijska brahiradioterapija. Izvori zračenja su kuglice, žice, igle radioaktivnog joda-135 i paladija-103. Postavljanjem radioaktivnog izvora unutar prostate želi se postići što veći učinak na tumorsko tkivo sa što manje štetnih posljedica na normalno okolno tkivo, odnosno rektum i mokraćni mjehur (intezitet zračenja se smanjuje s kvadratom udaljenosti od izvora). Postoje dvije vrste brahiradioterapije prostate: trajna s niskom brzinom doze („low dose- rate“ ili LDR brahiterapija) i privremena s visokom brzinom doze („high dose-rate“ ili HDR brahiterapija). Izvor zračenja u obliku kuglica se uz pomoć tankih igala postavlja pod kontrolom transperinealnog UZ kroz kožu između skrotuma i anusa unutar tkiva prostate. Obično se postavlja 40 - 100 kuglica. Postavljanje kuglica pod kontrolom slikovne dijagnostike dodatno poboljšava preciznost aplikacije adekvatne na tumorsko tkivo, što zajedno vodi do poboljšanja dugoročnih ishoda i smanjenja komplikacija vezanih za sam postupak liječenja. Postimplantacijska evaluacija dozimetrije je preporučena kao standardna procjena trajne intersticijske brahiradioterapije. Prediktori biokemijskog ishoda bolesti nakon brahiradioterapije su isti kao i kod drugih oblika lokalnog liječenja raka prostate (PSA prije liječenja, Gleasonov zbroj, klinički stadij bolesti, doza zračenja dostavljena ciljnom volumenu) (1).

Prednosti brahiterapije su: kratkoća samog postupka (izvodi se unutar jednog dana), minimalni rizik od inkontinencije uz očuvanu erektilnu funkciju. Kao nedostaci se navode potreba za potpunom anestezijom prilikom postavljanja izvora zračenja i akutna urinarna retencija. Nadražujući simptomi prilikom pražnjenja mokraćnog mjehura mogu perzistirati i godinu nakon implantacije izvora zračenja (15).

1.8. LIJEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG RAKA PROSTATE

Lokalno uznapredovali rak prostate, stadija T3, T4 ili N1 se liječi multimodalno, kombinacijom radioterapije i androgene deprivacijske terapije (ADT, hormonska terapija).

1.8.1. ADH i radioterapija

ADH se primjenjuje kao primarna sustavna terapija kod uznapredovale bolesti ili kao neoadjuvantna, konkomitantna ili adjuvantna terapija zajedno s terapijom zračenja kod lokaliziranog ili lokalno uznapredovalog raka prostate. Androgeni (testosteron i dihidrotestosteron) su potrebni za normalan rast i funkciju prostate, a u slučaju razvoja raka potpomažu njegov rast. Na osnovi navedenog razvila se hormonska terapija kojom se blokira učinak androgena na stanice raka (80% stanica sadrži androgene receptore) (22). ADT snižava razine androgena i blokira se njihovo biološko djelovanje pa se rak smanjuje ili raste puno sporije. Većina zloćudnih tumora prostate s vremenom postaje „otporna na kastraciju“ pa mogu nastaviti rasti pri vrlo niskim ili čak nemjerljivim razinama androgena (24).

Učinak androgene deprivacije se postiže bilateralnom orhidektomijom (kirurška kastracija) ili agonistima ili antagonistima hormon oslobađajućeg luteinizirajućeg hormona (LHRH - medikamentozna kastracija). Kastracija, bilo kirurška ili medikamentozna, kombinirana s perifernim antiandrogenima se naziva potpunom androgenom blokadom. Bilateralna orhidektomija smanjuje razinu testosterona u krvi za 90-95% i trajan je i ireverzibilan proces. Subkapsularna orhidektomija je postupak kojim se ne uklanjaju kompletni testisi već samo ono tkivo koje proizvodi androgene. LHRH analozi u početku liječenja stimuliraju proizvodnju LH, ali kontinuirana visoka vrijednost LHRH agonista blokira otpuštanje LH iz hipofize što pak blokira stvaranje androgena u testisima. LHRH agonisti kao što su leuprolid, goserelin, buserelin se injiciraju ili se implantiraju ispod kože i uzrokuju fenomen zvan testosteronski „flaire“. To je privremeni porast razine testosterona uslijed dodatnog lučenja LH, nakon kojeg slijedi prestanak lučenja LH, time i pad vrijednosti testosterona. Testosteronski „flaire“ može dovesti do pogoršanja kliničkih simptoma poput bolova u kostima, opstrukcije mokraćnog mjehura ili uretre kao i kompresije kralježničke moždine. Da bi se izbjeglo ovo pogoršanje uslijed porasta testosterona, daje se antiandrogena terapija prvih nekoliko tjedana liječenja. Antiandrogeni se vežu za androgene receptore stanica raka sprječavajući vezivanje testosterona. Postoje steroidni (ciproteron – acetat) i nesteroidni antiandrogeni (flutamid, nilutamid, bikalutamid). Oni ne snižavaju razinu testosterona pa oboljeli nisu impotentni i imaju manje

nuspojava od LHRH agonista. LHRH antagonisti, kao što je lijek degarelix, imaju djelovanje kao LHRH agonisti s tim da vrijednosti testosterona padaju brže i ne uzrokuju „flaire“ fenomen. Osim testisa, testosteron izlučuju nadbubrežna žlijezda pa i same stanice tumora prostate pa taj neblokirani testosteron i u malim količinama potpomaže rast tumora. Neželjene posljedice ADT nastaju uslijed poremećaja razine spolnih hormona, testosterona i estrogena. Među učestalijim nuspojavama su smanjen libido, impotencija, smanjenje testisa i penisa, osjetljivost i porast dojki, osteoporoza, anemija, gubitak mišićne mase, mučnina, porast vrijednosti kolesterola, depresija. Spominje se i rizik od povišenja krvnog tlaka, dijabetesa, moždanog udara, infarkta miokarda (25).

ADT primijenjena prije, tijekom i nakon radioterapije produžuje preživljenje bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate. Preporuka je da se kombiniranom radioterapijom i androgenom deprivacijskom terapijom mogu liječiti bolesnici s karcinomom srednjeg rizika i to potpunom androgenom blokadom u trajanju od 6 mjeseci (prije i tijekom zračenja, bolesnici s karcinomom visokog rizika i to potpunom androgenom blokadom prije i tijekom zračenja te primjenom LHRH agonista nakon zračenja do ukupnog trajanja hormonske terapije 2-3 godine. Kod oboljelih s lokalno uznapredovalim tumorom može se primijeniti bicalutamid u dozi od 150 mg tijekom zračenja, a zatim do ukupnog trajanja liječenja od 2 godine (19).

Provedeno je istraživanje kojim se uspoređuje preživljenje pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate liječenih samo ADT i kombiniranom ADT i radioterapijom. Bolesnici koji su liječeni kombiniranom terapijom imali su sedmogodišnju stopu preživljenja 74% u odnosu na 66% preživljenja bolesnika liječenih samom ADT (26).

1.9. ART NAKON RP

Primijećeno je da dio bolesnika koji su radikalno operirani nakon određenog vremenskog razdoblja zadobije biokemijski ili morfološki povrat bolesti pa se počela primjenjivati ART nakon RP. Veću vjerojatnost lokoregionalnog povrata bolesti imaju bolesnici koji u patohistološkom nalazu imaju: pozitivan kirurški rub, prodor tumora kroz prostatičnu kapsulu, infiltraciju sjemenih mjehurića ili presadnice u zdjeličnim limfnim čvorovima (24).

Pozitivni kirurški rubovi i/ili probijanje raka izvan kapsule prostate ne znači nužno recidiv što su studijom pokazali Epstein i suradnici. Proučavali su 617 muškaraca s klinički ograničenim karcinomom, bez metastaza u limfnim čvorovima ili invazijom sjemenih mjehurića, a bili su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji. Kao neovisne prediktore progresije bolesti su naveli

Gleasonov zbroj, pozitivne kirurške rubove i zahvaćenost kapsule. Tako su tumori Gleasonovog zbroja 2-4 gotovo uvijek u potpunosti izliječeni, s desetogodišnjim preživljenjem od 96% bez rizika progresije, dok je za tumore Gleasonovog zbroja 8-9 ta vrijednost 35%. Najveći broj promatranih, 88,2%, bila je s rakom Gleasonovog zbroja 5-7. Desetogodišnje preživljenje bez znakova bolesti bilo je 79,4% kod bolesnika s negativnim kirurškim rubom i 54,9% kod bolesnika s pozitivnim kirurškim rubom (27). Istraživanje Paulsona i suradnika uključilo je 441 bolesnika stadija T1-2N0M0 s desetogodišnjim preživljenjem bez znakova bolesti kod 70% bolesnika s tumorski negativnim i 40% kod bolesnika s tumorski pozitivnim resekcijским rubom (28).

Osim kliničkih i patoloških značajki raka, kirurške tehnike pri RP su također povezane s rizikom pozitivnih kirurških rubova. Jedna studija prikazuje promjene u stopama pozitivnih resekcijских rubova ovisno o kirurgu koji izvodi radikalnu prostatektomiju. 4629 muškaraca T1-T3 Nx M0 stadija raka prostate je imalo pozitivne kirurške rubove u 20% (raspon 0-48%) dok je zahvaćenost i probijanje kapsule zabilježeno u 30,1%. Niže stope pozitivnih kirurških rubova su imali kirurzi koji su izveli operacijski zahvat kod većeg broja bolesnika. To ukazuje da iskustvo kirurga i kirurška tehnika smanjuje stopu pozitivnih resekcijских rubova i poboljšava kontrolu bolesti nakon RP (29).

ART se primjenjuje kako bi se odstranili mikrozasadi zloćudnih tumorskih stanica nakon RP, a provodi se unutar 3-6 mjeseci od samog zahvata. Preporuka je da se nakon RP koriste nomogrami i uzmu u obzir dob, komorbiditeti, klinički i patološki stadij bolesti, vrijednosti PSA i vrijeme udvostručenja PSA kako bi se za svakoga individualizirala terapija. Indikacije za ART su patološki T3a, T3b stadij (probijanje kapsule prostate i invazija sjemenih mjehurića), pozitivni kirurški resekcijский rubovi ili Gleason score 8-10. Primjenjuje se unutar godine dana od RP i kada se stabiliziraju eventualne nuspojave samog zahvata. Preporučene doze su 64-72 Gy standardnim frakcioniranjem. Ciljni volumen je ležište prostate, a kod određenih pacijenata može uključivati i ložu sjemenih mjehurića ili čitavu zdjelicu (19). Pozitivan kirurški rub predstavlja dopiranje tumora do tintom obilježene površine kirurškog preparata i najznačajniji je čimbenik rizika lokalnog povrata bolesti. Invazija sjemenih mjehurića predstavlja najznačajniji pokazatelj rizika za postojanje udaljenih presadnica i smrti od raka prostate.

Najčešća nuspojava ART je stres inkontinencija u 12-15% bolesnika koji su zračeni adjuvantno. Od ostalih komplikacija se javljaju prolazni cistitis i proktitis, uretralne strikture, otekline spolnih organa i nogu (24).

Tri najznačajnije randomizirane studije faze III koje su istraživale ART raka prostate su EORTC 2291 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), SWOG 8794 (Southwest Oncology Group) i ARO 96-02 (German Cancer Society). Sve tri navedene studije su evaluirale učinkovitost ART naspram praćenja prostatektomiranih pacijenata s pozitivnim kirurškim rubovima i/ili pT3 stadijom bolesti. SWOG i EORTC studije su definirale patološki uznapredovali rak prostate kao širenje bolesti izvan prostate (patološki stadij T3a/b) i/ili pozitivne kirurške rubove. Isključuju pacijente sa zahvaćenim limfnim čvorovima. ARO studija promatra pacijente pT3 stadija bolesti i normalnim vrijednostima PSA nakon RP.

EORTC 2291 studija je uključila 1005 ispitanika s pT2-T3N0 rakom prostate i barem jednim od navedenih čimbenika rizika (pozitivni kirurški rubovi, probijanje kapsule prostate i zahvaćenost sjemenih mjehurića) te su podijeljeni u dvije skupine koje su promatrane kroz 10 godina do eventualnog lokalnog neuspjeha nakon kojeg je preporučena radioterapija kao terapija izbora. 457 pacijenta je primalo ART na linearnom akceleratoru po shemi 50 Gy u 25 frakcija kroz 5 tjedana uz 10 Gy boost doze kroz 5 frakcija kroz jedan tjedan. Medijan zračenja je bio 90 dana nakon prostatektomije. 497 pacijenata je bilo u skupini opserviranih, a za 163 pacijenata s recidivom je preporučena spasonosna radioterapija, koju je primilo 69% pacijenata s tumorskom dozom od 70 Gy u 35 frakcija kroz 7 tjedana i hormonskom terapijom LHRH analozima, koja je primijenjena u 28% pacijenata. Biokemijska progresija je definirana kao porast vrijednosti PSA veći od 0,2 ng/ml u odnosu na najnižu postoperativnu vrijednost izmjerenu u tri navrata s razmakom od najmanje 2 tjedna. Preživljenje bez kliničke progresije je definirano kao preživljenje bez dokaza bolesti (klinički, UZ, rendgenski ili scintigrafski). Lokalni povrat bolesti je dokazan digitalnim rektalnim pregledom. Najvažniji rezultati su prikazani u Tablici 4 (30).

Tablica 4. Rezultati EORTC 2291 studije

	Skupina opserviranih (503)	Skupina ozračenih (502)
Pozitivni kirurški rubovi	63%	62,2%
Širenje van kapsule	78,9%	75,1%
Zahvaćenost sjemenih mjehurića	25,4%	25,5%
Biokemijska/ klinička progresija/ smrt	220 (43,7%)	131 (26,1%)
Bez biokemijskog povrata kroz 5 godina	52,6%	74,0%
Klinička progresija/ smrt	113 (22,5%)	75 (14,9%)
Lokoregionalni povrat bolesti kroz 5 godina	15,4%	5,4%

SWOG 8794 studija je uključila 431 bolesnika s rakom prostate stadija pT3M0N0. Nakon isključivanja nepodobnih, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, 214 ih je primalo ART, a 211 je bilo samo opservirano. Medijan praćenja iznosio je 10,9 godina. Primarni cilj istraživanja je bio prikazati duljinu preživljenja bez metastaza. Recidiv bolesti je definiran kao bilo koji mjerljivi dokaz bolesti, uključujući i koštane metastaze, no nije uključivao biokemijski povrat bolesti (porast PSA). ART je provedena unutar 10 dana nakon randomizacije ispitanika, a doza zračenja je bila 60-64 Gy podijeljenih u 30-32 frakcija. Zračeno je ležište prostate i okolno tkivo. Izmjerena vrijednost PSA nakon operativnog zahvata nije bio uključujući kriterij za uključenje u studiju, no postoperativne vrijednosti PSA su bile dostupne za 376 uključenih ispitanika. Najbitnije rezultate prikazuje Tablica 5 (31).

Tablica 5. Rezultati SWOG 8794 studije

	Skupina opserviranih (211)	Skupina ozračenih (214)
Otkrivene metastaze / umrli	91 (43,1%)	76 (35,5%)
Povrat bolesti / umrli	111 (52,6%)	84 (39,3%)
PSA relaps (n=376)	112/175 (64%)	60/172 (34,9%)
Ukupno preživljenje	60,7%	66,8%
Medijan preživljenja	13,8 godina	14,7 godina

Hipoteza ARO 96-02 studije je bila da primjena ART neposredno nakon RP smanjuje biokemijski relaps bolesti kod bolesnika s pT3-4N0, nemjerljivim vrijednostima PSA nakon zahvata i s visokim rizikom progresije tumora. Studija je trajala 7 godina, a medijan praćenja je iznosio 40 mjeseci. U studiju je prvotno uključeno 388 pacijenata iz 22 centra, a nakon usklađivanja s uključujućim kriterijima i nemjerljivih vrijednosti PSA, 159 pacijenata je randomizirano u opservacijsku skupinu, a 148 u skupinu koja je primila ART. Kao nemjerljiva vrijednost PSA je uzeta vrijednost niža od 0,1 ng/ml. Zračenje se obavljalo na linearnom akceleratoru s dozama od 60 Gy u 30 frakcija na ležište prostate, koje je intraoperativno označeno, uz 1 cm „sigurnosnih“ rubova. Početak zračenja je bio između 6 do 12 tjedana od samog kirurškog zahvata. Rezultate prikazuje Tablica 6 (32).

Tablica 6. Rezultati ARO 96-02 studije

	Skupina opserviranih (159)	Skupina ozračenih (148)
5-godišnje preživljenje bez povrata bolesti	54%	72%
Biokemijska progresija	67 (42,1%)	38 (25,7%)
Klinička progresija / udaljene metastaze	5 (3,1%)	4 (2%)
Smrtni ishod	8 (5%)	5 (3,4%)

U zaključku, sve tri studije konzistentno pokazuju kako je ART bolja od opservacije u smislu kontrole bolesti i kako značajno smanjuje rizik biokemijskog povrata bolesti. Kombinacijom dobivenih podataka se mogu unaprijediti kriteriji prema kojima će se određene pacijente liječiti ART neposredno nakon RP, a određene nakon nekog vremena, ovisno o biokemijskom povratu bolesti.

1.9.1. ART naspram spasonosne radioterapije

Spasonosna radioterapija se provodi kod pacijenata s ostatnom bolešću (trajno povišenje PSA nakon prostatektomija) ili povratom bolesti (naknadni porast PSA) nakon RP. Desetogodišnje stope biokemijske kontrole nakon RP su približno 75%. Najšire prihvaćena definicija biokemijskog povrata bolesti je postoperativna vrijednost PSA veća od 0,2ng/ml. Kod interpretacije porasta PSA nakon zahvata, poteškoće se javljaju pri utvrđivanju da li ono predstavlja ostatno tkivo prostate, lokalni povrat bolesti ili pak udaljene metastaze jer se liječenje za navedene slučajeve značajno razlikuje: od same opservacije, preko spasonosne radioterapije do palijativne hormonalne terapije. Lokalni povrat bolesti je najčešći uzrok neuspjeha liječenja kod muškaraca bez metastaza u limfnim čvorovima, a ART je uspješnija od spasonosne radioterapije s obzirom da ne treba dokazati recidiv slikovnim dijagnostikama ili biokemijski (uz pomoć PSA). Kao prednost se navodi i manja toksičnost jer se primjenjuju niže doze radijacije. Glavna prednost spasonosne radioterapije je u tome što se zračenje provodi samo u onih bolesnika kojima je to nužno (34).

Indikacije za spasonosnu radioterapiju su porast PSA u dva mjerenja, nakon nemjerljivih vrijednosti, a najučinkovitije je ako su vrijednosti prije zahvata manje od 1ng/ml, a vrijeme udvostručenja PSA što dulje. Preporučene doze su 64-72 Gy, standardnim frakcioniranjem (15). Svrha spasonosne radioterapije je postizanje PSA vrijednosti manje od 0,3 ng/ml te što dulje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti. Tako se kod pacijenata s ostatnom bolešću

biokemijska remisija postiže u 30-83%, dugogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti približno 40%, a povratak se javlja u prosječno 35% bolesnika. Kod bolesnika s povratom bolesti, biokemijska remisija se postiže u 65-100%, a preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti 50-90% (33).

1.10. LIJEČENJE METASTATSKOG RAKA PROSTATE

Odabir načina liječenja ovisi dobi pacijenta, komorbiditetima, simptomima koji se javljaju i sijelu udaljenih presadnica (najčešće kosti ili limfni čvorovi ili parenhimni organi). Izlječenje je rijetko, ali ovisi o individualnom odgovoru na terapiju svakog pojedinca. Temeljno načelo liječenja uznapredovalog raka prostate je ADT kojom se usporava rast tumorskih stanica i prvenstveno poboljšava kakvoća života, ali se ne produljuje preživljenje (34).

Terapija se može primjenjivati kontinuirano ili intermitentno čime se mogu izbjeći već ranije navedene komplikacije dugotrajne androgene blokade. Rabi se kombinacija LHRH agonista i antiandrogena kao prva linija hormonske terapije. Ako bolest i dalje progredira (razvoj kastracijski rezistentnog raka prostate) može se primijeniti mogućnost ustezanja antiandrogena, estrogeni ili inhibitori adrenalne sintetaze tipa ketokonazola. U ovoj fazi bolesti terapija izbora je kemoterapija docetakselom. Od ostalih modaliteta liječenja kastracijski rezistentnog raka prostate u svijetu se primjenjuju abirateron-acetat, sipuleucel T (imunoterapija), radij-223 (analog kalcija) (prije ili poslije docetaksela). U drugoj liniji liječenja kemoterapijom primjenjuju se kabazitaksel i mitoksantron. U ovoj fazi bolesti radioterapija se koristi u palijativne svrhe (19).

Simptomi metastatske bolesti se javljaju od strane urinarnog trakta ili koštanog sustava. Palijacija simptoma mokraćnog sustava se provodi bilo transuretralnom resekcijom prostate bilo radioterapijom, dok se za koštane presadnice uglavnom koristi ADT ili zračenje uz dodatak bisfosfonata koji smanjuju učestalost koštanih događaja kao posljedice razgradnje kosti. Najšire primjenjivani bisfosfonat je zolendronična kiselina. U cilju smanjenja učestalosti koštanih događaja primjenjuje se i denosumab, humano monoklonsko protutijelo (5).

2. Cilj istraživanja

Cilj diplomskog rada je prikazati rezultate liječenja ART klinički lokaliziranog raka prostate i usporediti ih s rezultatima najvažnijih studija faze III ART kod radikalno operiranih bolesnika s rakom prostate s visokim rizikom povrata bolesti (pT3a, pT3b, pozitivni reseksijski rubovi). Retrospektivno su uzeti podatci o bolesnicima liječenima na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u razdoblju od 2003. do 2012. godine. Primarni ciljevi ovog rada su preživljenje bez biokemijske progresije bolesti (BRFS), preživljenje bez morfološke (radiološke) progresije bolesti (MRFS) te ukupno preživljenje bolesnika (OS).

BRFS je definirano kao desetogodišnja stopa preživljenja ispitanika kojima PSA nije porastao za najmanje 2 ng/ml u odnosu na najnižu postignutu vrijednost nakon završetka zračenja.

MRFS predstavlja stopu desetogodišnjeg preživljenja bez pojave udaljenih presadnica dokazanih slikovnim metodama.

OS je definirano kao desetogodišnja stopa preživljenja nakon završenog liječenja.

3. Ispitanici i metode

3.1. USTROJ I PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

Provedeno je retrospektivno istraživanje na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split o ishodima liječenja ART bolesnika s klinički lokaliziranim rakom prostate visokog rizika povrata zbog patohistoloških osobitosti tumora (pT3a, pT3b, pozitivni resekcijски rubovi), liječenih u razdoblju od 2003. do 2012. godine. Relevantni podatci su dob pacijenta u trenutku otkrivanja bolesti, klinički stadij bolesti, vrijednosti PSA prije i nakon provedenog zračenja, Gleasonov zbroj, doza zračenja, trajanje radioterapije, zračenje limfnih čvorova, eventualni biokemijski ili morfološki povrat bolesti ili smrt bolesnika. Uzeto je u obzir postojanje limfokapilarne i perineurale invazije i zahvaćenost kirurških rubova nakon prostatektomije. Osobitosti ispitanika uključenih u istraživanje prikazuje Tablica 7. Svi podatci su preuzeti iz medicinske dokumentacije Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC Split.

Tablica 7. Osobitosti ispitanika

Osobitosti	Broj ispitanika, n (%)
Medijan godina života (godine, raspon)	65 (50 – 73)
Stadij raka (TNM klasifikacija)	
- T1N0M0	2 (2,7%)
- T2aN0M0	5 (6,7%)
- T2bN0M0	20 (26,7%)
- T2cN0M0	2 (2,7%)
- T3aN0M0	32 (42,7%)
- T3bN0M0	14 (14,8%)
Gleasonov zbroj	
- 5	5 (6,7%)
- 6	19 (25,3%)
- 7	47 (62,7%)
- 8	3 (4,0%)
- nepoznato	1 (1,3%)
Medijan preoperativne vrijednosti PSA (ng/ml, raspon)	7,47 (3,6 – 22,0)
Medijan postoperativne vrijednosti PSA (ng/ml, raspon)	0,03 (0 – 1,8)
Limfovaskularna invazija	
- da	39 (52%)
- ne	36 (48%)
Perineuralna invazija	
- da	39 (52%)
- ne	36 (48%)
Pozitivni reseksijski rubovi	
- da	68 (90,7%)
- ne	1 (1,3%)
- nepoznato	6 (8%)
Medijan RT doze (Gy, raspon)	66 (64 – 70)
Trajanje RT (mjeseci)	1,6 (1,2 – 3,0)
Zračenje limfnih čvorova	
- da	6 (8%)
- ne	69 (92%)

3.2. SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

Subjekti istraživanja su muškarci koji su podvrgnuti RP uslijed klinički lokaliziranog raka prostate te su zbog povećanog rizika od povrata bolesti nastavili liječenje ART na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u razdoblju od 2003. do 2012. godine. Na temelju medicinske dokumentacije su izdvojeni pacijenti koji odgovaraju navedenim kriterijima te su u istraživanje uključeni samo oni s potpunim i valjanim podacima. Za navedeno razdoblje i kriterije je odgovaralo 75 pacijenata koji su onda uključeni u istraživanje.

Kriteriji uključenja

- Patohistološki dokazan rak prostate
- Lokalizirani rak prostate
- Radikalna prostatektomija
- Stanje kirurških rubova
- Provedena adjuvantna radioterapija
- Vrijednosti serumskog PSA prije i nakon provedene terapije

Kriteriji isključenja

- Bolesnici liječeni hormonskom terapijom
- Bolesnici koji su prekinuli adjuvantu radioterapiju

3.3. INTERVENCIJE

Planiranje konvencionalnog 2-D zračenja se provodilo na radioterapijskom simulatoru Siemens Simview 3000 pomoću kojeg je doza distribucije izračunata, vizualizirana i optimizirana u jednoj ravnini. Verifikacija polja zračenja je izvršena na CT uređaju na Zavodu za radiologiju KBC Split. Planiranje 3D – konformalne radioterapije se provodilo na radioterapijskom simulatoru Toshiba Aquilion LB i predstavlja volumetrijsku vizualnu simulaciju na osnovi CT snimaka. Tijekom izrade plana konformalne radioterapije, za definiranje ciljnih volumena razlikujemo GTV, CTV i PTV. Makroskopski ciljni volumen u našem slučaju predstavlja prostata, tj. njeno ležište prema granicama određenim na CT snimkama, klinički ciljni volumen je područje rizika mikroskopske bolesti, a uključuje granice oko GTV-a dok planirani ciljni volumen uključuje šire područje od CTV zbog eventualnih pogrešaka pri namještanju i pomicanju bolesnika, pomicanja organa i polusjene snopa zračenja. Nakon RP s pozitivnim kirurškim rubom, kao donja granica prostate se uzima 1 – 1,5 cm ispod apeksa uretre. Tehnika planiranja i provođenja zračenja je objašnjena u dijelu o Radioterapiji raka prostate.

Način provođenja radioterapije je bila konvencionalna 2-D tehnika na linearnom akceleratoru Siemens Mevatron MD2 ili konformalna 3-D tehnika na linearnom akceleratoru Elekta Synergy Platform. Primijenjene doze zračenja su bile minimalno 64 Gy, a maksimalnih 70 Gy.

Radioterapija je aplicirana prosječno 1,6 mjeseci u rasponu od 1,2 mjeseca do najviše 3 mjeseca (Tablica 7).

Vjerojatnost širenja raka prostate u regionalne limfne čvorove je opisana stupnjem diferencijacije tumora i predterapijskom vrijednošću PSA. S obzirom da je zahvaćenost limfnih čvorova važna u odabiru optimalnog liječenja, neobično je važno na temelju biokemijskih i patoloških podataka predvidjeti taj rizik. Formula prema Roachu se temelji na patohistološkim karakteristikama tumora nakon RP kako bi se procijenila vjerojatnost zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova (24):

$$N+=\frac{2}{3}PSA+(Gleason\ score-6)\times 10$$

S obzirom na rizik zahvaćanja limfnih čvorova, od ukupnog broja ispitanika njih 6 je primilo zračenje limfnih čvorova zdjelice dok kod preostalih 69 to nije bilo potrebno (Tablica 7).

3.3.2. Statistička analiza

Podatci dobiveni iz medicinske dokumentacije su se bilježili uz pomoć Microsoft Excela 2013, a statistička analiza je napravljena uz pomoć programa OriginPro 8.1 SR3 (OriginLab Corp., Northampton, MA01060USA). Uz pomoć Kaplan Meier analize su dobivene vrijednosti za preživljenje bez biokemijskog povrata bolesti, ukupno preživljenje i preživljenje bez morfološke progresije bolesti.

4. Rezultati

Primarni cilj ovog rada je prikazati ishode desetogodišnjeg liječenja klinički lokaliziranog raka prostate ART i to: BRFS, MRFS i OS. Istraživanjem je obuhvaćeno 75 bolesnika kojima je napravljena RP i koji su na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split primili ART u razdoblju od 2003. do 2012. godine. Prikazujemo rezultate nakon medijana praćenja od 65 mjeseci (raspon 6 – 103 mjeseca).

Prosječna dob pacijenata bila je 65 godina s rasponom od 50 do 73 godine (osobitosti ispitanika prikazane su u Tablici 7).

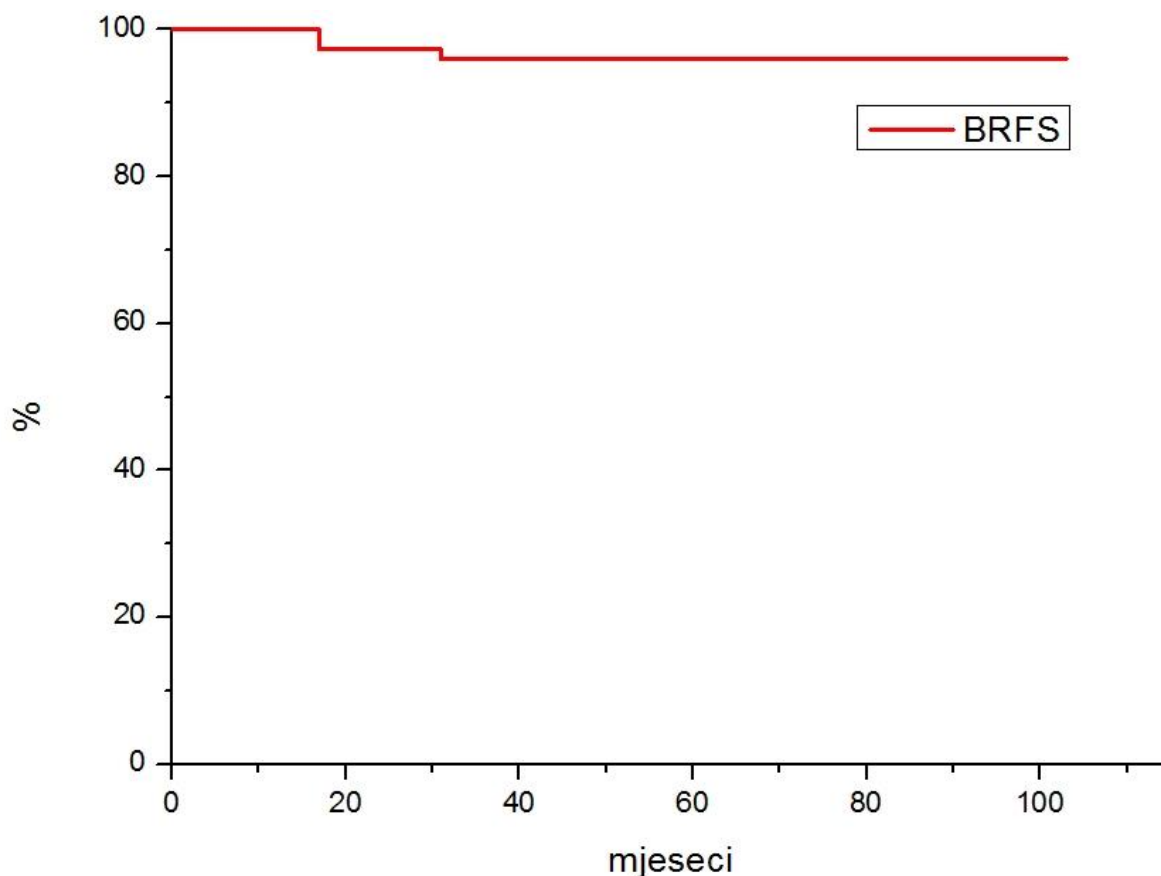
Promatrana je vrijednost PSA prije i nakon provedenog liječenja. Povišena serumska vrijednost PSA nakon operacije ne predstavlja specifični znak lokalne bolesti već označava aktivnu bolest, bilo hematogeno diseminiranu ili istovremeno lokalno recidivirajući i metastatski rak prostate. Prije početka liječenja najniža vrijednost PSA je iznosila 3,6 ng/ml, a najviša 22 ng/ml s medianom od 7,47 ng/ml. Nakon provedene ART prosječna vrijednost je iznosila 0,03 ng/ml u rasponu od 0 do 1,8 ng/ml (Tablica 7). Ove vrijednosti pokazuju da je ART lokaliziranog raka prostate visokog rizika dobra metoda u biokemijskoj kontroli bolesti.

Nakon RP, dobiveni su podaci o stanju kirurških rubova s obzirom da taj podatak predstavlja najvažniji čimbenik rizika za lokalni recidiv bolesti. Od 75 ispitanika, pozitivni kirurški rub - R1 je nađen kod 68 (90,7%), kirurški rub se nije mogao odrediti – Rx kod 6 ispitanika (8%), a kod jednog ispitanika (1,3%) nema dokaza o pozitivnom kirurškom rubu – R0 (Tablica 7).

Kao pokazatelje širenja bolesti smo uzeli prisutnost limfokapilarne invazije (LKI) i perineuralne invazije (PNI). Tako je limfokapilarna invazija prisutna kod 39 bolesnika kao i perineuralna invazija, dok invazija okolnih struktura nije bila prisutna kod njih 36 (Tablica 7).

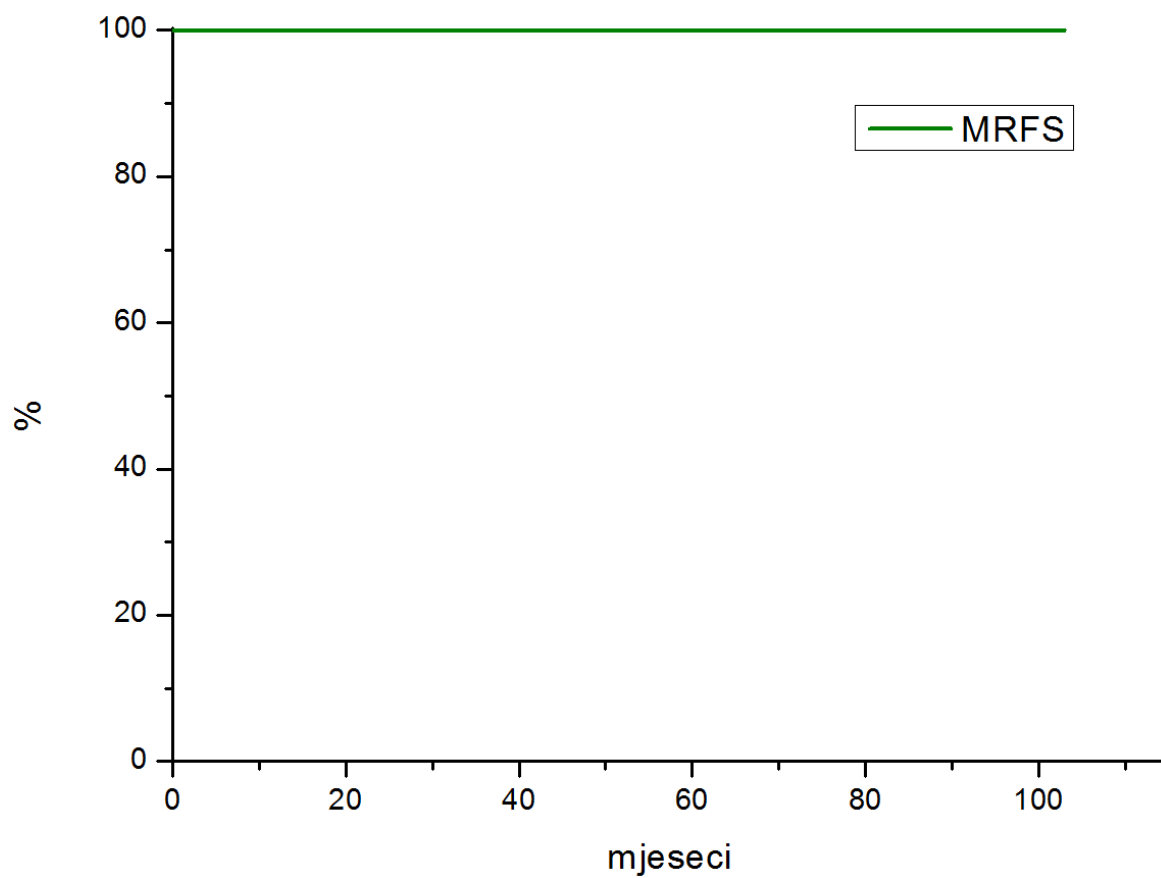
Gleasonov zbroj je uz klinički stadij i status zdjeličnih limfnih čvorova neovisan prognostički pokazatelj za ukupno preživljenje i preživljenje specifično za bolest. Od 75 ispitanika, najviše ispitanika, njih 47 (62,7%) je imalo Gleasonov zbroj 7 (Tablica 7).

Stopa desetogodišnjeg preživljenja bez biokemijskog relapsa bolesti (BRFS) je 96% (72/75) što implicira da je od ukupnog broja ispitanika kod troje ili 4% došlo do povrata bolesti s obzirom na povišene vrijednosti PSA (Grafikon 1). Medijan razdoblja bez povrata bolesti je bio 67,2 mjeseci. Standardna definicija biokemijskog relapsa nakon zračenja je porast vrijednosti PSA od 2 ng/ml iznad nadir PSA (35).



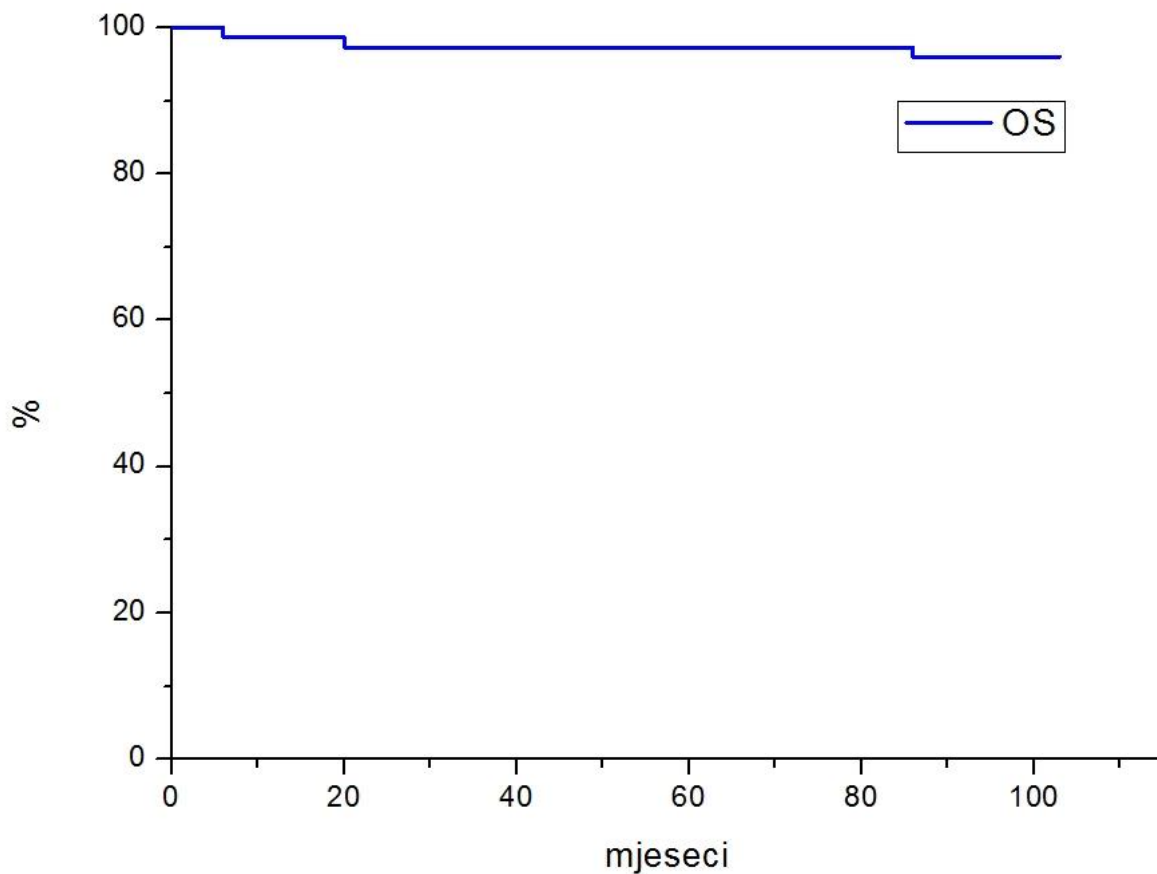
Grafikon 1. Desetogodišnje preživljenje bez biokemijskog relapsa bolesti (BRFS) kod bolesnika liječenih adjuvantnom radioterapijom

Preživljenje bez morfološkog (radiološkog) povrata bolesti (MRFS) iznosi 100%. Nije zabilježen niti jedan bolesnik s dokazanim morfološkim povratom bolesti (Grafikon 2).



Grafikon 2. Desetogodišnje preživljenje bez morfološkog povrata bolesti (MRFS) kod bolesnika liječenih adjuvantnom radioterapijom

Ukupno preživljenje (OS) je 96% (72/75). Medijan preživljenja iznosi od 65 mjeseci. Zabilježena su 3 (4%) smrtna slučaja od ukupno 75 bolesnika uključenih u istraživanje (Grafikon 3).



Grafikon 3. Ukupno desetogodišnje preživljenje (OS) kod bolesnika liječenih adjuvantnom radioterapijom

5. Rasprava

Rak prostate predstavlja jedan od glavnih medicinskih problema muške populacije što zbog svoje učestalosti što zbog svoje varijabilnosti. Rak prostate ima velik raspon stupnja zloćudnosti, nepredvidljiv biološki potencijal i odgovor na terapiju, ali uz pomoć kliničkih parametara se donekle može predvidjeti njegova agresivnost. Najčešće se koriste vrijednost PSA, Gleasonov zbroj i stadij tumora. Kod radikalno operiranih bolesnika s lokaliziranim rakom prostate, definirani su čimbenici vezani uz tumor koji se povezuju s povećanim rizikom povrata bolesti. To su pT3a i pT3b stadij bolesti, postojanje pozitivnih kirurških rubova i slabo diferencirani tumor (24). Sve navedeno ujedno predstavlja i indikacije za provođenje adjuvantnog liječenja – radioterapije.

Cilj ovog diplomskog rada bio je prikazati rezultate liječenja ART klinički lokaliziranog raka prostate s patohistološkim osobitostima koji se povezuju s povećanim rizikom povrata bolesti, kod bolesnika na Klinici za onkologiju KBC Split u razdoblju od 2003. do 2012. godine i usporediti ih s rezultatima triju najvažnijih studija ART kod radikalno operiranih bolesnika s rakom prostate. U istraživanje smo uključili bolesnike različitih stadija bolesti s pozitivnim rizičnim čimbenicima za poslijeoperacijski relaps, a koji su nakon RP zračeni s ciljem uklanjanja moguće ostatne mikroskopske bolesti (Tablica 7). ART je prosječno trajala 1,6 mjeseci (1,3 – 3,0 mjeseci), 2D konvencionalnom i 3D konformalnom tehnikom, s medijanom doze 66 Gy (Tablica 7).

U dvije relevantne randomizirane studije (EORTC 2291 i SWOG 8794) ART je provedena 2D konvencionalnom tehnikom, u dozama od 60 do 64 Gy dok je u ARO 96-02 studiji provedena 3D CRT koja se danas smatra standardom u poslijeoperacijskom liječenju (30-32).

Analizirano je desetogodišnje BRFS, MRFS i OS s medijanom praćenja od 65 mjeseci (raspon 6 – 103 mjeseca). Istraživanjem smo pokazali kako je stopa 10-godišnjeg BRFS 96% (Grafikon 1). Dobivena stopa BRFS sukladna je stopama istog triju prethodno spomenutih najvažnijih studija ART kod prostatektomiranih pacijenta s lokalno uznapredovalim rakom prostate. BRFS stope za skupinu koja je primala ART je iznosila 74% u EORTC 2291 studiji (30), 65,1% u SWOG 8794 studiji (31), a 74,3% u ARO 96-02 studiji (32). Sve tri navedene studije su pokazale statistički značajno smanjenje BRFS kod bolesnika koji su adjuvantno primili radioterapiju u odnosu na samo opservirane bolesnike. Zaključak triju spomenutih studija je bio da postoji značajna korist u produljenju BRFS kod adjuvantno zračenih bolesnika u odnosu na samo opservirane nakon radikalno operativnog zahvata (24). U tom smislu je i naše istraživanje pokazalo izvrsne rezultate biokemijske kontrole bolesti što implicira da se na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split za liječenje lokalno uznapredovalog karcinoma

prostate primjenjuju najviši standardi liječenja i postižu izvrsni rezultati. Analiza MRFS u našem istraživanju pokazuje kako niti kod jednog bolesnika nije zabilježen morfološki povrat bolesti i isti na 10 godina iznosi 100% (Grafikon 2). I rezultat MRFS našeg istraživanja je u skladu s rezultatima MRFS triju spomenutih prospektivnih randomiziranih studija sa stopama MRFS koje su iznosile 85,1% u EORTC 22914 studiji, 60,7% u SWOG 2291 studiji i 98% u ARO 96-02 studiji (30-32). Niti jedan bolesnik nije umro od raka prostate. Naši rezultati su slični rezultatima studije EORTC 2291 i SWOG 8794 studije (OS 92,3% odnosno 66,8%) (30-31). ARO 96-02 studija je navela kako je za prikazivanje ukupnog preživljenja potrebno dulje razdoblje praćenja, barem 10-15 godina, ali navode zabilježene smrtne slučajeve (3,4% u skupini koja je primala ART i 5% u skupini koja je opservirana) (32). Sve tri studije naglašavaju kako trenutno nema značajne razlike u ukupnom preživljenju kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate kod onih koji su primali ART u odnosu na one koji su samo opservirani, ali je svakako potrebno daljnje praćenje kako bi se mogao procijeniti utjecaj terapije na ukupno preživljenje.

Pozitivan resekcijski (kirurški) rub značajan je rizični čimbenik za lokalni (moguće i udaljeni) povrat raka prostate i zajedno sa slabom diferencijacijom tumora i povišenim prijeoperacijskim vrijednostima PSA u serumu, spada u neovisne prognostičke pokazatelje (24). U našem istraživanju od 75 pacijenata, pozitivni kirurški rub - R1 je nađen kod 68 bolesnika (90,7%), kirurški rub se nije mogao odrediti – Rx kod 6 bolesnika (8%), a kod jednog bolesnika (1,3%) nema dokaza o pozitivnom kirurškom rubu – R0 (Tablica 7). Unatoč visokom postotku pacijenata s pozitivnim kirurškim rubom, BRFS i OS su visoki što upućuje da je primjena ART vrlo učinkovita u sprječavanju povrata bolesti. Prethodno navedene studije su također ispitivale stanje kirurških rubova kao individualni rizični faktor te su pokazale korist od ART kod bolesnika s pozitivnim tumorskim rubom (30-32).

Perineuralna invazija (PNI) ukazuje na prisutnost tumorskih stanica oko ili duž živaca prostatičnog tkiva za koji se drži da je područje najveće osjetljivosti te olakšava širenje tumora. Podijeljena su mišljenja o ekstrakapsularnom širenju karcinoma prostate na način da raste uzduž perineuralnih prostora s obzirom da ogranci autonomnih živaca ulaze unutar prostate preko vlakana kavernoznih živaca. Nakon RP zanimao nas je broj ispitanika kod kojih je bila prisutna perineuralna invazija te smo zabilježili prisutnost PNI kod 39 (52%) ispitanika, a odsustvo kod preostalih 36 (48%) (Tablica 7). Na uzorcima tkiva dobivenih RP dokazano je da prisutnost PNI nije znak širenja tumora već da je to prostor smanjena otpora tkiva širenju tumora te vrsta interaktivnog procesa između živaca i tumorskih stanica koja najvjerojatnije osigurava uvjete za rast i preživljenje stanica karcinoma prostate u perineuralnim prostorima (36). Limfna

drenaža prostate je usmjerena u opturatorne i unutarnje ilijačne limfne čvorove pa se u njima najčešće pojavljuju metastaze. U našem istraživanju limfokapilarna invazija (LKI) je prisutna kod 39 (52%) ispitanika (Tablica 7). Cheng i suradnici su u svom istraživanju prikazali kako je LKI neovisan prognostički čimbenik progresije raka prostate. Nalaz invazije limfnih vodova stanicama tumora dobiven nakon RP je u korelaciji s prodorom tumora izvan kapsule, većom učestalošću pozitivnih kirurških rubova i presadnica u limfne čvorove. Petogodišnje preživljenje specifično za karcinom je 90% kod muškaraca s limfokapilarnom invazijom u odnosu na 98% preživljenje kod muškaraca bez limfokapilarne invazije (37). May i suradnici su pokazali kako je limfokapilarna invazija uz Gleasonov zbroj u korelaciji s biokemijskim povratom bolesti nakon RP. Pokazali su kako je pretogodišnja stopa BRFS 87,3% kod muškaraca bez LKI naspram 38,3% kod muškaraca s LKI. Dobivenim rezultatima u istraživanju sugeriraju rutinsku procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova pri RP kako bi se što preciznije predvidio onkološki ishod (38). Kao zaključak se navodi kako lokoregionalna limfadenektomija pomaže pri procjeni stadija bolesti te jasno razlučuje bolesnike koji će imati koristi od adjuvantne terapije nakon RP. U našem istraživanju zračenje limfnih čvorova je provedeno kod 6 pacijenata (Tablica 7). Cozzarini i suradnici su proveli retrospektivnu analizu prostatektomiranih pacijenata povišenog rizika za relaps s obzirom na nepovoljne prognostičke pokazatelje. Pokazali su kako je za bolest specifično osmogodišnje preživljenje zračenih bolesnika s tumorom zahvaćenim LČ 88% prema 68% za bolest specifičnim preživljenjem samo praćenih pacijenata (39). Za donošenje konačne odluke o opravdanosti adjuvantne radioterapije u bolesnika s tumorom zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima potrebno je još prospektivnih randomiziranih studija.

Naše istraživanje je pokazalo izvrsne rezultate liječenja ART bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate s povećanim rizikom povrata bolesti, liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u razdoblju od 2003. do 2012. godine. Dobiveni rezultati BRFS, MRFS i OS pokazuju da se na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split provode najviši standardi liječenja lokalno uznapredovalog karcinoma prostate ART s odličnim ishodom. Pokazali smo da su naši rezultati sukladni ili slični rezultatima najvažnijih prospektivnih studija faze III ART. ART poboljšava preživljenje bez kliničkih ili biokemijskih znakova bolesti kod pacijenata s rizikom povrata raka prostate nakon RP. ART se smanjuje rizik lokoregionalnog recidiva i posljedično moguće udaljenog recidiva i potencijalno smanjuje smrtnost od raka prostate.

6. Zaključci

1. ART je indicirana kod radikalno operiranih bolesnika s pozitivnim resekcijским (kirurškim) rubom i patološkim T3a i T3b stadijem bolesti
2. ART lokalno uznapređovalog raka prostate smanjuje rizik od biokemijskog i morfološkog relapsa bolesti i moguće poboljšava ukupno preživljenje.
3. Ciljni volumen zračenja predstavlja ležište prostate i sjemenih mjehurića i u određenih bolesnika malu zdjelicu (mjesto pojave lokalnog/lokoregionalnog recidiva).
4. Doze zračenja koje se primjenjuju su 64-68 Gy, standardnim frakcioniranjem 3D CRT ili IMRT.
5. Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC Split je ustanova gdje se primjenjuju najviši standardi u provođenju specifičnog onkološkog liječenja čiji su rezultati u razini najboljih svjetskih institucija.

7. Popis citirane literature

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principle and practice of radiation oncology. 5th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; stranice 1439-75.
2. Signoretti S, Loda M. Defining cell lineages in the prostate epithelium. *Cell Cycle*. 2006; 5:138.
3. Prostate gland: Anatomy, histology and function. *Urology – textbook*[Internet]: Stadtbergen; 2015 [citirano May 2015]. Dostupno na: <http://www.urology-textbook.com/prostate-anatomy.html>
4. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; stranice 2163-72.
5. Prostate cancer treatment. NIH – National cancer institute[Internet]: Rockville; 2015 [citirano May 2015]. Dostupno na: <http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq>
6. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013; stranice 180-86.
7. Prostate cancer statistics. World Cancer Research Fund International[Internet]: London; 2015 [citirano May 2015]. Dostupno na: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/prostate-cancer-statistics>
8. Prostate cancer incidence statistics. Cancer research UK[Internet]: London; 2015 [citirano May 2015]. Dostupno na: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/incidence#heading-Four>
9. Globocan 2012: Prostate cancer estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer [Internet]: Lyon; 2015 [citirano May 2015]. Dostupno na: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=prostate
10. Incidencija raka u Hrvatskoj. Cancer incidence in Croatia 2012. Zagreb, 2014. Bilten br.37. Croatian National Cancer Registry[Internet]: Zagreb; 2014. Dostupno na: <http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-zlocudne-bolesti-s-registrom-za-rak/>
11. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Brufsky A, Talcott J, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *PNAS*. 1997;94:3320-3323.
12. Šitum M, Gotovac J, Vrsalović Carević N, Dadić V, Librenjak D, Duvnjak M, et al. *Urologija*. 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2012; stranice 131-36.

13. Šamija M. Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor. 1. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2010; stranice 107-11.
14. Basch E, Oliver TK, Vickers A, Thompson I, Kantoff P, Parnes H, et al. Screening for prostate cancer with prostate – specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol. 2012;30(24):3020-5.
15. Prostate cancer Version 1.2015. NCCN Guidelines[Internet]: Washington; 2014 [citirano May 2015]. Dostupno na:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
Stranice MS-14-26
16. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA. 2005;294:440-447.
17. Prostate cancer. Prediction Tools. Memorial Sloan Kettering Cancer Center[Internet]: New York; 2015 [citirano May 2015]. Dostupno na:
<https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/post-op>
18. Active surveillance. Prostate Cancer UK[Internet]: London; 2014 [citirano May 2015]. Dostupno na: <http://prostatecanceruk.org/prostate-information/our-publications/publications/active-surveillance>
19. Prostate cancer Version 1.2015. NCCN Guidelines[Internet]: Washington; 2014 [citirano May 2015]. Dostupno na:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
Stranice PROS – D-G
20. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol. 1999;162(2):433-8.
21. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer. 1993;71(11):3852-93.
22. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013; stranice 56-83.
23. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long – term multi – institutional analysis of stage T1 – T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(4):915-928.
24. Šamija M. Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor. 1. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2010; stranice 135-285.

25. Hormone (androgen deprivation) therapy for prostate cancer. American Cancer Society[Internet]: Atlanta; 2014 [citirano June 2015]. Dostupno na: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-treating-hormone-therapy>
26. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:2104-11.
27. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of Progression Following Radical Prostatectomy: A multivariate analysis of 721 man with long – term follow – up. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(3):286-92.
28. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1 – 2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long – term results. *J Urol*. 1990;144(5):1180-4.
29. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2003;170:2292-5.
30. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366:572-78.
31. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomised clinical trial. *JAMA*. 2006;296(19):2329-35.
32. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate – specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2924-30.
33. Antunac K, Grah J, Solarić M, Šobat H, Herceg T, Šamija M. Postoperativna radioterapija raka prostate. *Medix*. 2005;60/61:131-4.
34. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; stranice 2215-20.
35. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Concensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-75.

36. Šamija M. Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor. 1. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, 2010; stranice 65-7.
37. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, Koch MO. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. J Urol. 2005;174:2181-85.
38. May M, Kaufmann O, Hammermann F, Loy V, Siegsmund M. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. BJU Int. 2007;99:539-44.
39. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, Fiorino C, Rossa A, Bertini R, et al. Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:674-83.

8. Sažetak

Ciljevi: Primarni cilj ovog diplomskog rada je prikazati rezultate desetogodišnjeg liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate ART na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u razdoblju od 2003. do 2012. godine. Zanimalo nas je BRFS, MRFS i OS.

Ispitanici i metode: Retrospektivno smo obuhvatili 75 pacijenata s lokalno uznapredovalim rakom prostate koji su nakon RP imali povećan rizik ostatne bolesti ili povrata bolesti, a liječeni su u razdoblju od 2003. do 2012. godine na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split ART konvencionalnom 2D ili 3D CRT medijanom doze od 66 Gy, u medijanu trajanja 1,6 mjeseci.

Rezultati: Ovim istraživanjem pokazali smo kako je stopa desetogodišnjeg BRFS 96% jednako kao i OS. MRFS iznosi 100%.

Zaključci: Izvrsni rezultati ove studije pokazuju kako je ART lokalno uznapredovalog raka prostate metoda izbora za liječenje ovog stadija bolesti nakon RP. ART smanjuje rizik od biokemijskog i kliničkog povrata bolesti i potencijalno poboljšava ukupno preživljenje oboljelih od raka prostate.

9. Summary

Diploma Thesis Title: Adjuvant radiotherapy for prostate cancer: results of treatment at the Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital Centre Split from 2003th to 2012th year.

Objectives: The primary objective of this thesis is to demonstrate the results of ten years adjuvant radiotherapy (ART) treatment for locally advanced prostate cancer at the Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital Centre Split from 2003. to 2012. We were intrested in Overall Survival (OS), Biochemical Relapse – Free Survival (BRFS) and Metastatic Relapse – Free Survival (MRFS).

Patients and Methods: We retrospectively included 75 patients with locally advanced prostate cancer who had an increased risk of residual disease or recurrence after radical prostatectomy and were adjuvant treated with conventional 2D or 3D CRT, median dose of 66 Gy, median duration of 1,6 months, in the period from 2003. to 2012. at the Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital Centre Split.

Results: In this study we demonstrated that the 10 – year BRFS rate is 96% as well as the OS. MRFS is 100%.

Conclusion: Excellent results in this study demonstrated that ART is therapy of choice for locally advanced prostate cancer for this stage of disease after radical prostatectomy. ART reduces the risk of biochemical and clinical relapse and potentially improves overall survival in patients with prostate cancer.

10. Životopis

Osobni podatci

Ime i prezime: Petra Lepetić

Adresa: Tršćanska 12, 21000 Split

Telefon: 098/414957

E-mail: petra.lepetic@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 19. kolovoza 1990. godine u Splitu, RH

Školovanje:

2009. – 2015. Medicinski fakultet Split

2005. – 2009. Opća gimnazija „Marko Marulić“ Split

2001. – 2005. Osnovna škola „Bol“ Split

1997 – 2001. Osnovna škola „Pujanke“ Split

Strani jezici

Engleski jezik

Talijanski jezik